

INHIBITOR AGAINST ACTIVATION OF STAT6**Publication number:** JP11029475**Publication date:** 1999-02-02**Inventor:** INOUE TADAHIRO; IWAI KIYOTAKA; MURATA SHINJI;
NISHINAKA SHIGEYUKI; AOKI MIKIO; KAWAKAMI
HAJIME**Applicant:** SUMITOMO PHARMA**Classification:****- International:** C07D277/20; A61K31/425; A61K31/426; A61P31/04;
A61P31/12; A61P31/18; A61P33/10; A61P35/00;
A61P37/00; A61P37/04; A61P37/08; A61P43/00;
C07D277/40; C07D277/40; C07D277/00; A61K31/425;
A61K31/426; A61P31/00; A61P33/00; A61P35/00;
A61P37/00; A61P43/00; C07D277/00; (IPC1-7):
C07D277/40; A61K31/425; A61K31/425**- European:****Application number:** JP19970197877 19970707**Priority number(s):** JP19970197877 19970707[Report a data error here](#)**Abstract of JP11029475**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine which allows treatment and prevention of allergic diseases, autoallergic diseases, viral infectious diseases, bacterial infectious diseases, parasitic infectious diseases, and so on, by including an iminothiazole-derivative as an active ingredient. **SOLUTION:** This medicine is prepared by including a compound shown by formula I [X<1> to X<5> are each H, an alkyl, an aralky, an aryl, a halogen, cyano, an alkoxy, phenoxy, an alkanoyl, an aroyl, etc.; two adjacent groups selected from X<1> -X<5> can form a phenyl ring; R<1> is H, an alkyl, a cycloalkyl, an aralky, an aryl, etc.; R<2> is H, an alkyl, a cycloalkyl, an aralky, etc.; R<1> and R<2> can form a cycloalkenyl or phenyl ring; (n) is 1-4]. The compound shown by formula I is obtained, for example, by the reaction of a compound shown by formula II with a compound shown by formula III [Y is a leaving group such as I, Br, and Cl] in an inert solvent. The medicine is effective also to the treatment/prevention of carcinoma, HVG disease, AIDS, and so on.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-29475

(43)公開日 平成11年(1999)2月2日

(51)Int.Cl.⁶
A 61 K 31/425

識別記号
ABF
ABA
ABD
ADU
ADY

F I
A 61 K 31/425
ABF
ABA
ABD
ADU
ADY

審査請求 未請求 請求項の数 3 FD (全 22 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平9-197877

(22)出願日

平成9年(1997)7月7日

(71)出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72)発明者 井上 忠弘

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住
友製薬株式会社内

(72)発明者 岩井 清高

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住
友製薬株式会社内

(72)発明者 村田 眞志

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住
友製薬株式会社内

(74)代理人 弁理士 中村 敏夫

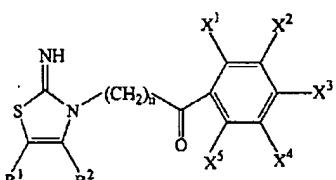
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 STAT6活性化阻害剤

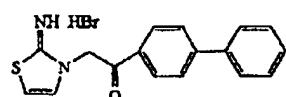
(57)【要約】 (修正有)

【課題】 転写因子statt6の活性化阻害剤の提供。

【解決手段】 下記一般式(1)



で表されるイミノチアゾール誘導体を有効成分とする転
写因子statt6の活性化阻害剤。化合物の具体的一例
を示すと、

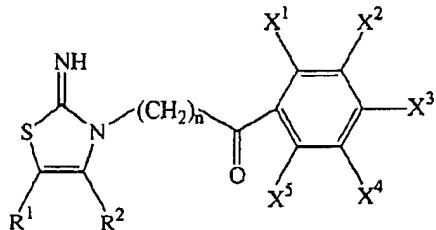


になる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 1

【化 1】

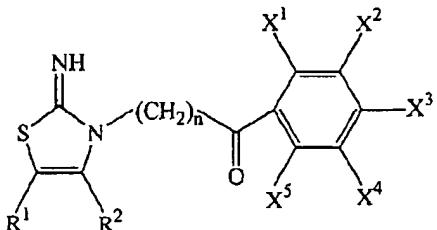


(式中、 X^1 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^2 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^3 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^4 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^5 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。または X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。

R¹は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。R²は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。または、R¹およびR²は互いに結合してシクロアルケニル環、フェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。nは1、2、3および4から選ばれる整数を表す。)で表されるイミノチアゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とするSTAT6活性化阻害剤。

【請求項 2】 式 1

【化2】



(式中、 X^1 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^2 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^3 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^4 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。)

基を表す。X⁵は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。またはX¹、X²、X³、X⁴、およびX⁵において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。R¹は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。R²は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。または、R¹およびR²は互いに結合してシクロアルケニル環、フェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。nは1、2、3および4から選ばれる整数を表す。)で表されるイミノチアゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とするアレルギー性疾患、寄生虫感染症、自己免疫疾患、ウイルスあるいはバクテリア感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft)病または後天性免疫不全症候群(AIDS)の治療剤または予防剤。

【請求項3】nが2である式(1)の化合物を有効成分とする請求項1または2記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は転写因子スタット6(STAT6)の活性化阻害剤に関する。本発明の転写因子スタット6(STAT6)の活性化阻害剤は具体的には、例えは、アレルギー性疾患、寄生虫感染症、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、ウイルスあるいはバクテリア感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft)病あるいは後天性免疫不全症候群(AIDS)等の治療剤または予防剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】従来、ある種のイミノチアゾール誘導体は、グリコシル化阻害剤として知られている(WO 96 22095)。

【0003】免疫応答において中心的な役割を担っているヘルパーT細胞(以下、Thと略す。)と呼ばれるリンパ球が、異なる二つのサブセットに分類されることを初めてMosmannらが提唱した。彼らはマウスのヘルパーT細胞(Th)を、產生するサイトカインのパターンによりTh1とTh2の2群に分類した(J. Immunol. (1986) 136: 2348-2357)。このTh1とTh2の分類は、単にヘルパーT細胞のサブセットの分類にとどまらず、生体における種々の免疫応答をTh1側の免疫応答あるいはTh2側の免疫応答と分類することを可能とし

た。さらに細胞性免疫はTh1タイプサイトカインが、液性免疫はTh2タイプサイトカインが関与することが知られるようになった。

【0004】Th2側の免疫応答としては、Th2から產生されるインターロイキン4(IL-4)、インターロイキン5(IL-5)、インターロイキン10(IL-10)、インターロイキン13(IL-13)等のTh2タイプサイトカインによる、B細胞からの抗体產生(IgEクラスを含む。)などがある。Th2はアレルギー反応に関与する多くのサイトカインを產生することから、アレルギー反応の制御細胞として近年、重要視されている。インターロイキン4はIgE抗体の產生を誘導するとともに肥満細胞の活性化、増殖も誘導する。また、好酸球が血管内皮細胞に接着、組織浸潤する際に機能する重要な分子であるVCAM-1の遺伝子発現も誘導する。さらに、インターロイキン4は、ヘルパーT細胞の前駆細胞であるナーブT細胞に作用し、Th2への機能的分化を誘導し、分化成熟後のT細胞に対しては増殖因子としても働く。またインターロイキン13もインターロイキン4と同様の作用を示す。

【0005】Th2は、IgE抗体や肥満細胞が関与する即時型アレルギー反応のみならず、好酸球が関与する遲発型アレルギー反応をも惹起する中心的な細胞であると言える。また、インターロイキン4は、そのTh2の分化増殖因子として大きな役割を担っているとともに、一方ではTh2から產生され、即時型および遲発型の両アレルギー反応に深く関与する重要なサイトカインである。しかし、インターロイキン4が生物活性を示すためには、標的細胞上の特異的レセプターに結合したのち、細胞内に情報が伝達されなくてはならない。近年の分子生物学の発展により、インターロイキン4レセプターからの細胞内情報伝達機構が解明され、主要な細胞内分子群が同定されてきた。中でもとりわけ重要な分子としてスタット6が見出された(Science 265: 1701-1706(1994))。

【0006】スタット6はインターロイキン4の情報を細胞内に伝達するとともに、それ自身が転写因子として機能し、遺伝子発現を誘導するユニークな分子である。しかもスタット6はインターロイキン4あるいはインターロイキン13の刺激によってのみ活性化して機能する。インターロイキン4がインターロイキン4レセプターに結合すると、レセプターの細胞内領域のチロシン残基がリン酸化される。するとここに、常時細胞質内に存在するスタット6が特異的に結合できるようになる。レセプターに結合したスタット6は、JAKキナーゼにより、そのチロシン残基がリン酸化される。チロシン残基がリン酸化されたスタット6は、二量体を形成してレセプターから離れ、細胞核の中へ移動し、転写因子として機能する。

【0007】最近では遺伝子工学的手法を用いて、スタ

ット6の欠損マウスが作製され、その生理的役割が調べられている (Nature 380:627-630, 630-633(1996), Immunity 4: 313-319(1996))。これらのマウスでは、インターロイキン4の情報が細胞に伝達できず、その結果アレルギー反応は起こらないことが確認されている。例えば、即時型アレルギー反応のみならず、遅発型アレルギー反応をも惹起する中心的な細胞であるTh2の分化が誘導できない。さらにこれらのマウスのT細胞はインターロイキン4および5を産生できない。同様にこれらのマウスのB細胞はIgE抗体を産生できない。つまりアレルギー反応の誘導にstatt6が必須であることが直接証明されたのである。さらに重要なのは、感染防御を担うTh1の分化、活性化などは正常であり、また個体の異常は何も観察されていないことである。このことは、statt6活性化阻害剤になんら副作用の危険性がないことを示唆するものである。

【0008】このような背景から、アレルギー性疾患の病態に関与するインターロイキン4の機能を特異的に抑制するためにstatt6の活性化を阻害する全く新しいタイプの薬剤の開発が期待されている。しかもこのような薬剤は副作用を起こすことなく、アレルギー性疾患における即時型反応ならびに遅発型反応を抑制することが可能となる。

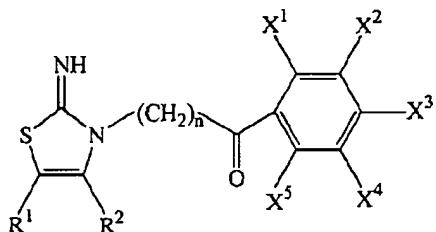
【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、statt6の活性化阻害剤の提供にある。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、式1

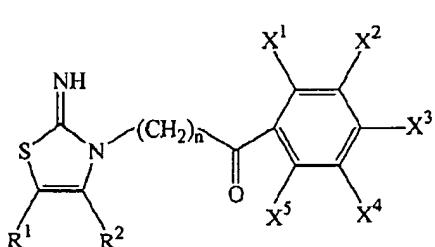
【化3】



(式中、X¹は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。X²は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。X³は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。またはX¹、X²、X³、X⁴、およびX⁵において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。R¹は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。R²は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。または、R¹およびR²は互いに結合してシクロアルケニル環、フェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。nは1、2、3および4から選ばれる整数を表す。)で表されるイミノチアゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩が転写因子statt6の活性化を阻害することを見いだし本発明を完成させるに至った。更に具体的には、式1

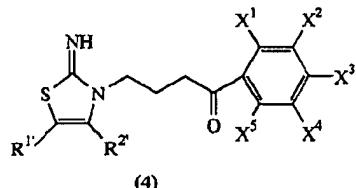
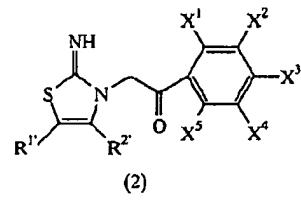
エノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。X³は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。X⁴は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。X⁵は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。またはX¹、X²、X³、X⁴、およびX⁵において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。R¹は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。R²は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。または、R¹およびR²は互いに結合してシクロアルケニル環、フェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。nは1、2、3および4から選ばれる整数を表す。)で表されるイミノチアゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩が転写因子statt6の活性化を阻害することを見いだし本発明を完成させるに至った。更に具体的には、式1

【化4】



(式中、X¹は水素原子、アルキル基、置換アルキル

基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルキル基、置換アルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^2 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^3 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^4 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^5 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。



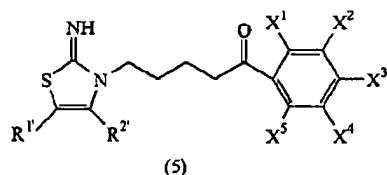
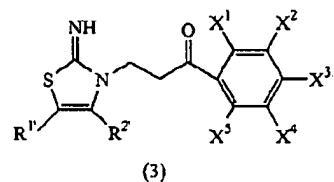
基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。または X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。 R^1 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。 R^2 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。または、 R^1 および R^2 は互いに結合してシクロアルケニル環、フェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。 n は1、2、3および4から選ばれる整数を表す。)で表されるイミノチアゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とするアレルギー性疾患、寄生虫感染症、自己免疫疾患、ウイルスあるいはバクテリア感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft)病または後天性免疫不全症候群(AIDS)の治療剤または予防剤に関する。

【0011】

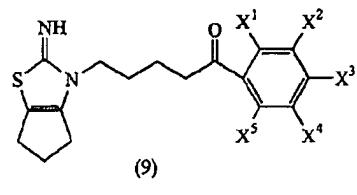
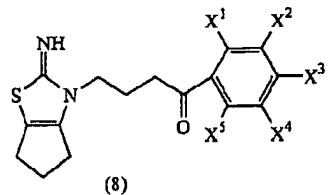
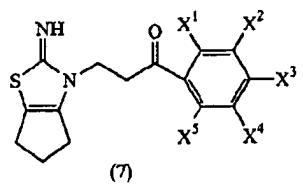
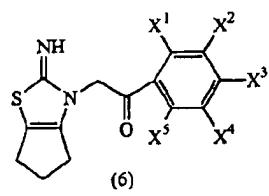
【発明の実施形態】式1で表される化合物は例えば、下記の式(2)、式(3)、式(4)、式(5)式(6)、式(7)、式(8)、式(9)、式(10)、式(11)、式(12)、式(13)、式(14)、式(15)、式(16)、式(17)、式(18)、式(19)、式(20)、式(21)、式(22)、式(23)、式(24)、式(25)等で表される化合物を含む。

【0012】

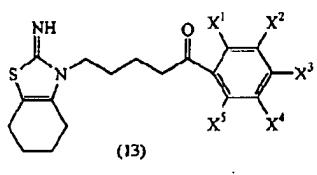
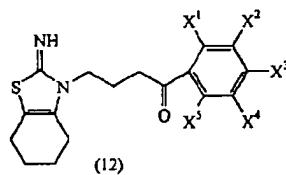
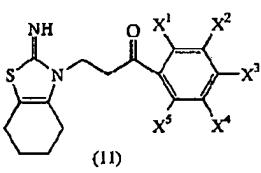
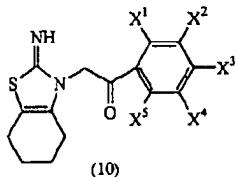
【化5】



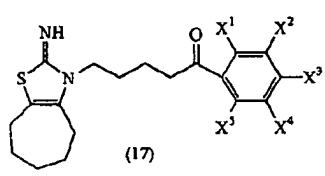
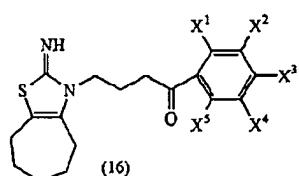
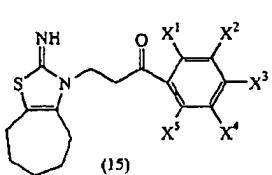
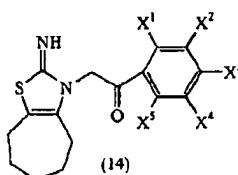
【化6】



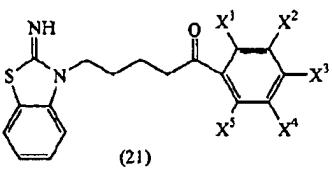
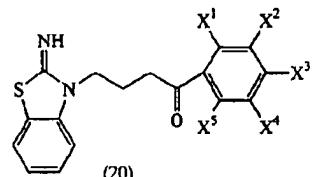
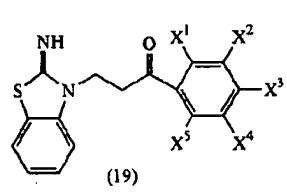
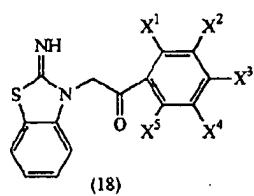
【化7】



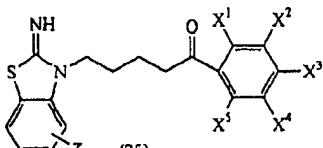
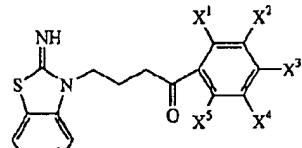
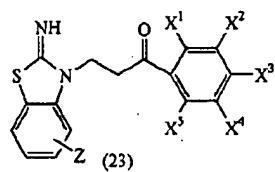
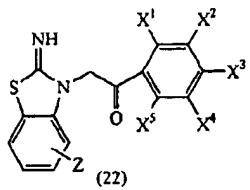
【化 8】



【化9】



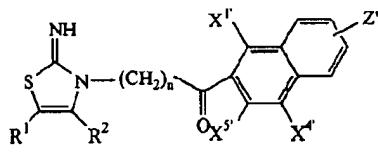
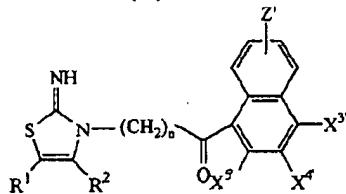
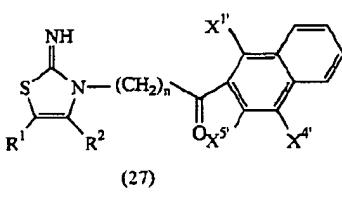
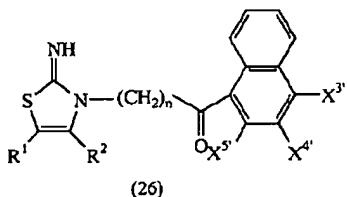
【化 10】



式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は前記と同じ意味を表す。 $R^{1'}$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。 $R^{2'}$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。 Z は置換基を表す。 Z における置換基としては、例えばアルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルfonyl基、アルカノイル基、アルキルアミド基等が挙げられる。置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよい。

【0013】 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成する場合の具体例としては、下記のような式(26)、式(27)、式(28)、式(29)等が挙げられる。

【化11】



式中、 R^1 、 R^2 および n は前記と同じ意味を表す。 $X^{1'}$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 $X^{2'}$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 $X^{3'}$ は水素原子、アルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 $X^{4'}$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 $X^{5'}$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。

置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 $X^{4'}$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 $X^{5'}$ は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。

置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。Z'は置換基を表す。Z'における置換基としては、例えばアルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルフォニル基、アルカノイル基、アルキルアミド基等が挙げられる。置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよい。

【0014】本発明におけるX¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X^{1'}、X^{2'}、X^{3'}、X^{4'}、X^{5'}、R¹、R²、R^{1'}、R^{2'}、Z、及びZ'における基を具体的に説明する。アルキル基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-ブチル、2-ブチル、3-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

【0015】置換アルキル基の置換基としては、例えば、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシ基等が挙げられる。

【0016】ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0017】アルコキシ基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルコキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。

【0018】アルカノイル基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルカノイル基が挙げられ、具体的には、例えば、フォルミル、アセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ピバロイル等が挙げられる。

【0019】アルコキシカルボニル基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数2～6個の低級アルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

【0020】アルキルアミド基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数2～6個の低級アルキルアミド基が挙げられ、具体的には、例えば、アセトアミド、プロピオニアミド、ブチルアミド、2-ブチルアミド等が挙げられる。

【0021】シクロアルキル基としては、例えば、炭素数3～7個の低級シクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

【0022】シクロアルキルアルキル基としては、例えば、炭素数4～13個の低級シクロアルキルアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル等が挙げられる。

【0023】アラルキル基としては、例えば、炭素数7～15個の基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、ナフチルプロピル等が挙げられる。

【0024】アロイル基としては、例えば、炭素数7～11個の基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等が挙げられる。

【0025】アリール基としては、例えば、炭素数6～10個の基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

【0026】R¹およびR²が互いに結合して形成するシクロアルケニル環としては、例えば5～7員環のシクロアルケニル等が挙げられ、具体的にはシクロペニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等が挙げられる。

【0027】アラルキル基、フェノキシ基、アロイル基、アリール基およびフェニル環の置換基としては、例えば、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、アルキルスルフォニル基、アルカノイル基、アルキルアミド基等が挙げられる。置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよい。

【0028】アルキルアミノ基としては、例えば、炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が挙げられる。

【0029】ジアルキルアミノ基としては、例えば、同一または異なる炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

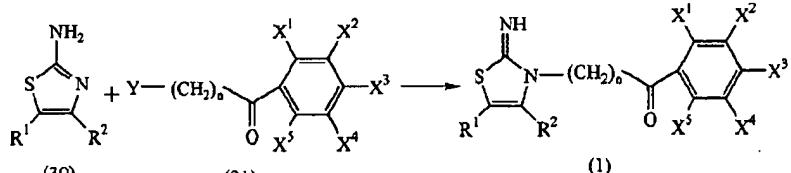
【0030】アルキルアミノカルボニル基としては、例えば、炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0031】ジアルキルアミノカルボニル基としては、例えば、同一または異なる炭素数1～6個の低級アルキ

ル基で置換されたアミノカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0032】アルキルスルfonyル基としては、例えば、炭素数6個以下の低級アルキル基で置換されたスルfonyル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルfonyル基、エチルスルfonyル基等が挙げられる。

【0033】本発明化合物は塩基性置換基を有するので酸と塩を形成することができる。塩を形成する酸として



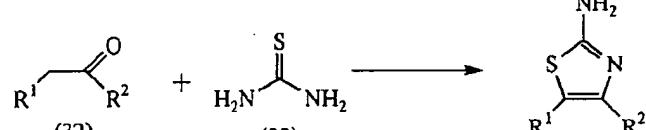
式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 および n は前記と同じ意味を表す。 Y はヨウ素原子、臭素原子または塩素原子等の脱離基を表す。化合物(30)と化合物(31)を不活性溶媒中、反応させ、化合物(1)を得る。不活性溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン(以下、THFと略す。)、1,4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒、ジメチルフルムアミド(以下、DMFと略す。)、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、2-ブロパノール、 t -ブチルアルコール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。化合物(30)の量としては化合物(31)に対し、約等倍モルが好ましい。

は、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸との塩、酢酸、レウ酸、くえん酸、りんご酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。

【0034】本発明に具体的に含まれる化合物としては例えば以下の化合物が挙げられる。

【0035】本発明の化合物は以下の方法で合成することができる。

【化12】

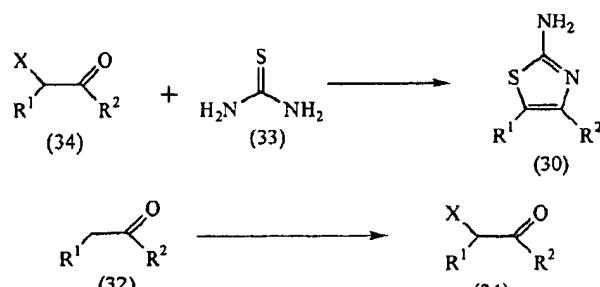


式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。化合物(30)は、化合物(32)と化合物(33)を、 C_1 、 B_2 、 I_2 等のハロゲン化試剤の存在下、ベンゼン等の不活性溶媒中、約室温から溶媒の沸点の範囲で反応させることにより得られる。化合物(33)の量は化合物(32)に対して、約1.5倍モルから約2.5倍モルの範囲から選択される。ハロゲン化試剤の量は化合物(32)に対して、約等倍モルが好ましい。化合物(30)は、化合物(32)と化合物(33)を、 N -ブロ

モニ酸イミド(以下、NBSと略す。)等のハロゲン化試剤と、微量の過酸化ベンゾイル等の触媒の存在下、ベンゼン等の不活性溶媒中、約室温から溶媒に沸点の範囲で反応させることでも得られる。化合物(33)は化合物(32)に対して、約等倍モルが好ましい。ハロゲン化試剤の量は化合物(32)に対して、約等倍モルが好ましい。

【0036】

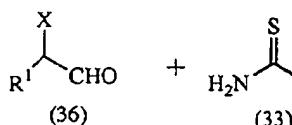
【化13】



式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味を表す。 X はハロゲン原子を表す。化合物(30)は化合物(34)と化

合物(33)を不活性溶媒中、反応させ得ることができる。不活性溶媒としては例えば、メタノール、エタノ

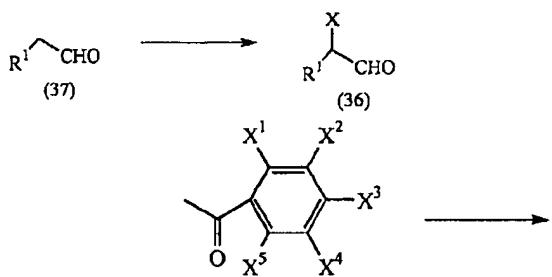
ル等のアルコール系溶媒、DMF、ジメチルスルフォキシド（以下、DMSOと略す。）等の非プロトン系溶媒、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度としては約60℃から溶媒の沸点の範囲から選択される。化合物（33）の量としては、化合物（34）に対し約2倍モルが好ましい。化合物（34）は化合物（32）とCl₂、Br₂、I₂等のハロゲン化試剤とを、水等の溶媒中、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属等の塩基存在下、反応させ得ることができる。ハロゲン化試剤の量としては化合物（32）に対し約2倍モル～約4倍モルの範囲から選択される。塩基の量としては化合物（32）に対し約5倍モル～約10倍モルの範囲から選択される。反応温度としては約室温が好ましい。



式中、R¹およびXは前記と同じ意味を表す。化合物(35)は、化合物(36)と化合物(33)を不活性溶媒中、反応させることにより得ることができる。不活性溶媒としては例えば、THF、1,4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒、DMF、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール、t-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。化合物(33)の量としては、化合物(36)に対し、約等倍モル～約2倍モルの範囲から選択される。

[0040]

【化 1 6】

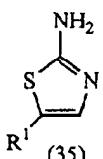


式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および Y は前記と同じ意味を表す。化合物(1)において、 n が1の場合に相当する中間体化合物(38)は以下の方法で製造できる。化合物(38)は化合物(39)と Cl_2 、 BBr_2 、 I_2 等のハロゲン化試剤を、水等の溶媒中、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属等の塩基存在下、反応させ得ることができる。ハロゲン化試剤の量としては化合物(39)に対し約2倍モル~約4倍モルの範囲から選択され

【0038】化合物(34)は化合物(32)とC_l₂、Br₂、I₂等のハロゲン化試剤とを、酢酸、二硫化炭素、四塩化炭素、クロロフォルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、メタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒中、酢酸ナトリウム等のアルカリ金属の酢酸塩等と微量の臭化水素等の触媒の存在下、反応させ得ることもできる。ハロゲン化試剤の量としては化合物(32)に対し約等倍モル～約1.5倍モルの範囲が好ましい。反応温度としては約0℃～約室温の範囲が好ましい。

【0039】化合物(1)においてR²が水素原子である化合物は、化合物(35)より上述の方法で製造することができる。

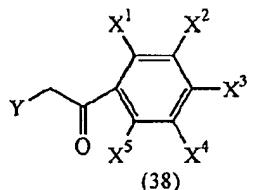
【化 15】



式中、R¹およびXは前記と同じ意味を表す。化合物(36)は、化合物(37)を、Cl₂、Br₂、I₂等のハロゲン化試剤を、ベンゼン等の不活性溶媒中、約0℃から約室温の範囲で反応させることにより得られる。ハロゲン化試剤の量は化合物(37)に対して、約等倍モルが好ましい。ハロゲン化試剤の量は化合物(37)に対して、約等倍モルが好ましい。化合物(36)は、化合物(37)に、Cl₂、Br₂、I₂等のハロゲン化試剤を不活性溶媒中、タングステンランプ等で光を照射しながら、反応させることにより得ることができる。不活性溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロフォルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素溶媒、二硫化炭素等が挙げられる。反応温度としては約-20℃～約室温の範囲から選択される。

[0 0 4 1]

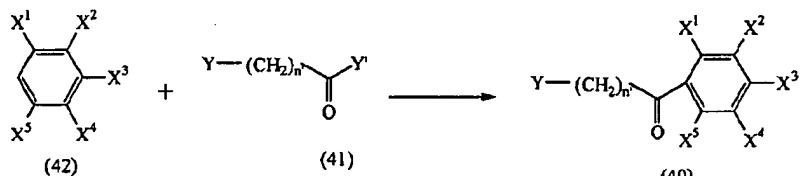
【化 1 7】



る。塩基の量としては化合物(39)に対し約5倍モル～約10倍モルの範囲から選択される。反応温度としては約室温が好ましい。

【0042】化合物(38)は化合物(39)とC_l₂、Br₂、I₂等のハロゲン化試剤を、酢酸、二硫化炭素、四塩化炭素、クロロフォルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、メタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒

中、酢酸ナトリウム等のアルカリ金属の酢酸塩等と微量の臭化水素等の触媒の存在下、反応させ得ることもできる。ハロゲン化試剤の量としては化合物（39）に対し約等倍モル～約1.5倍モルの範囲が好ましい。反応温

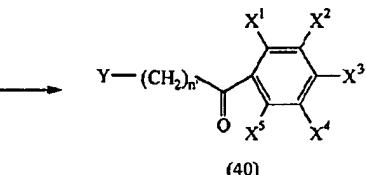


式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および Y は前記と同じ意味を表す。 Y' は塩素、臭素またはヨウ素を表す。 n' は2、3または4の整数を表す。化合物（31）において、 n が2、3または4の整数である化合物（40）は下記のフリーデルクラフト反応で得ることができ。化合物（42）と化合物（41）を塩化アルミニウム、臭化アルミニウム等のハロゲン化アルミニウム等の

度としては約0℃～約室温の範囲が好ましい。

【0043】

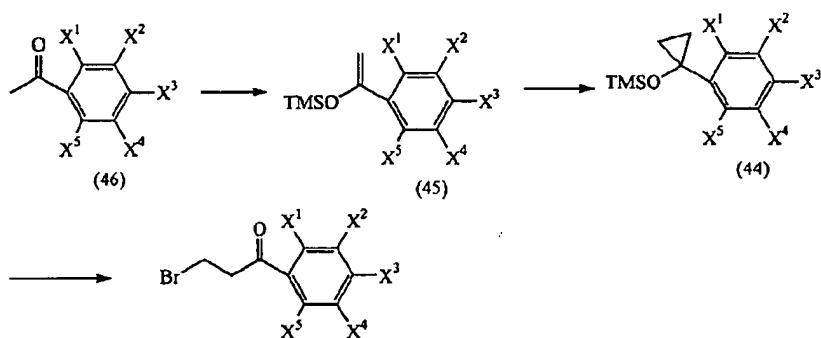
【化18】



ルイス酸の存在下、不活性溶媒中、約室温から約50℃の範囲で反応させることにより化合物（40）が得られる。不活性溶媒としては例えば、二硫化炭素、四塩化炭素、ニトロベンゼン等が挙げられる。

【0044】

【化19】



式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は前記と同じ意味を表す。化合物（31）において、 n が2である化合物（43）は化合物（46）から下記方法で製造できる。化合物（45）は化合物（46）とトリメチルシリルクロライドをトリエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基存在下、DMF、THF等の溶媒中、約-78℃～約室温の範囲で反応させ得ることができる。

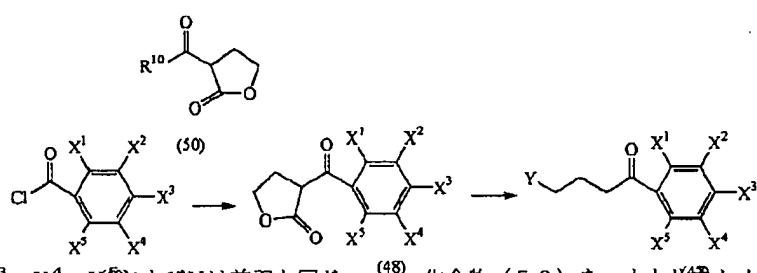
【0045】化合物（44）は化合物（45）にジヨウ化メタンと、ジエチル亜鉛、 $Zn-CuCl$ 等の試薬を

ジエチルエーテル、THF等のエーテル系溶媒中、約0℃～溶媒の沸点の範囲で反応させることにより得られる。反応中、ヨウ素等の触媒を加えてもよい。

【0046】化合物（43）は化合物（44）を臭素と塩化メチレン等の溶媒中、約-70～約室温の範囲で反応させることにより得られる。

【0047】

【化20】



式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および Y は前記と同じ意味を表す。 R^{10} は例えば、メチル、エチル、プロピル等の低級アルキルを表す。化合物（31）において、 n が3である化合物（47）は化合物（49）から上記ルートで製造できる。化合物（48）は化合物（49）と

化合物（50）を、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、マグネシウムメトキシド、マグネシウムエトキシド等のアルカリ土類金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素

化アルカリ金属等の塩基存在下、ジエチルエーテル、T H F、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族溶媒等中約0℃～溶媒の沸点の範囲で反応させることにより得られる。

【0048】化合物(47)は化合物(48)と塩酸、臭化水素酸等を、水、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族溶媒等中、約室温～溶媒の沸点の範囲で反応させることにより得られる。

【0049】化合物(1)またはそれを製造するための中間体は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0050】また上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術については、(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1990)に詳しく記されている。

【0051】化合物(1)において不斉炭素を有する置換基を持つ場合、光学異性体が存在し、これら光学異性体の混合物や単離されたものは化合物(1)に含まれる。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば、光学分割が挙げられる。

【0052】光学分割法としては例えば化合物(1)を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルフォン酸、プロモカンファースルフォン酸などのスルファン酸類)または、光学活性なアミン(例えば α -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類)と塩を形成させ、分割することができる。

【0053】塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当であ

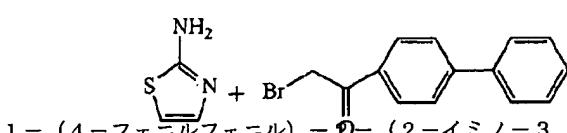
る。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で塩基と処理しフリーハイドを得ることもできる。

【0054】本発明のSTAT6活性化阻害剤は経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等で投与することができる。非経口的投与する場合は例えば、溶液、乳剤、懸濁液等の液剤を注射剤として投与すること、坐剤の型で直腸投与すること等ができる。このような投与剤型は通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより一般的な方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。投与量、投与回数は対象とする疾患、患者の症状、年齢、体重等、及び投与形態等によって異なるが、経口投与する場合、有効成分は通常は成人に対し1日あたり約1～約1000mgの範囲、好ましくは約10～約500mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合、有効成分は約0.1～約500mgの範囲、好ましくは約3～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

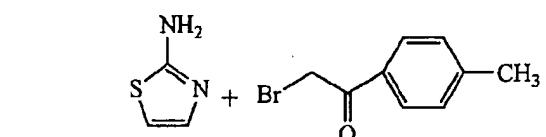
【0055】また本発明のSTAT6活性化阻害剤は具体的に、例えば、アレルギー疾患、寄生虫感染症、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、ウイルスあるいはバクテリア感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft)病あるいは後天性免疫不全症候群(AIDS)等の治療剤または予防剤として用いることができる。投与法としては経口的または非経口的投与法が挙げられる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等で投与することができる。非経口的投与する場合は例えば、溶液、乳剤、懸濁液等の液剤を注射剤として投与すること、坐剤の型で直腸投与すること等ができる。このような投与剤型は通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより一般的な方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。投与量、投与回数は対象とする疾患、患者の症状、年齢、体重等、及び投与形態等によって異なるが、経口投与する場合、有効成分は通常は成人に対し1日あたり約1～約1000mgの範囲、好ましくは約10～約500mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合、有効成分は約0.1～約500mgの範囲、好ましくは約3～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

【0056】

【実施例】



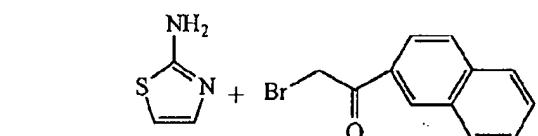
1-(4-フェニルフェニル)-2-(2-イミノ-3-(2H)-チアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩
2-アミノチアゾール1.00 g と4-フェニルフェニルプロミド2.75 g とをアセトニトリル40 ml に加え、2時間加熱還流する。反応終了後、反応液を冷却し、析出した結晶を濾取し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥して、標題の1-(4-フェニルフェニル)-2-(2-イミノ-3-(2H)-チアゾリル)エタノン 臭



1-(4-メチルフェニル)-2-(2-イミノ-3-(2H)-チアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例1の方法に従い、標題の化合物を58.5 mg (9.3%) 得た。

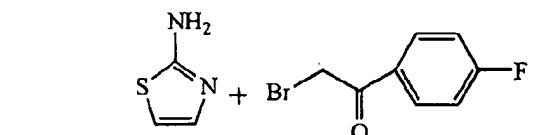
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 2.44 (3H, s), 5.79 (2H,



1-(2-ナフチル)-2-(2-イミノ-3-(2H)-チアゾリル)エタノン臭化水素酸塩

実施例1の方法に従い、標題の化合物を67.1 mg (9.6%) 得た。

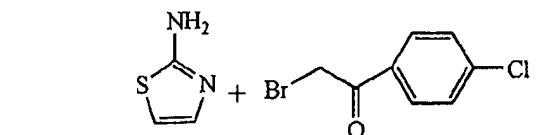
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 5.96 (2H, s), 7.09 (1H,



1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-イミノ-3-(2H)-チアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例1の方法に従い、標題の化合物を60.3 mg (9.5%) 得た。

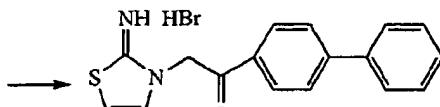
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 5.81 (2H, s), 7.07 (1H,



1-(4-クロロフェニル)-2-(2-イミノ-3-(2H)-チアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例1

【化21】

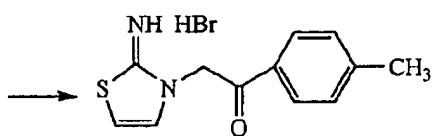


化水素酸塩3.42 g を得た。(収率91%)

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 5.87 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.43 - 7.56 (3H, m), 7.78 (2H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.55 (2H, brs)

【0057】実施例2

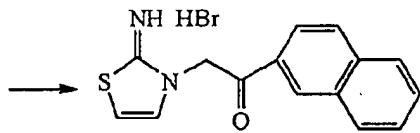
【化22】



s), 7.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.50 (2H, brs)

【0058】実施例3

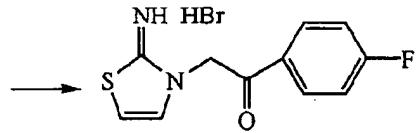
【化23】



d, J = 4.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.65 - 7.76 (2H, m), 8.00 - 8.20 (4H, m), 8.76 (1H, s), 9.54 (2H, brs)

【0059】実施例4

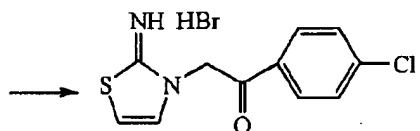
【化24】



d, J = 4.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.45 (2H, m), 8.12 (2H, m), 9.52 (2H, brs)

【0060】実施例5

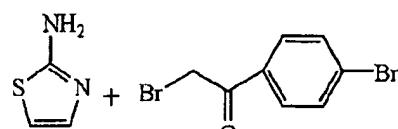
【化25】



(2H)-チアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 5.93 mg (8.9 %) 得た。

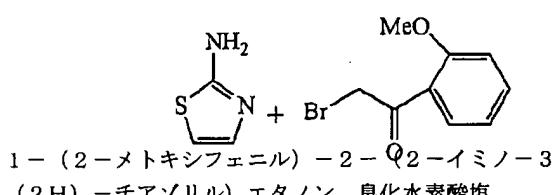
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 5.81 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.71 (2



1-(4-ブロモフェニル)-2-(2-イミノ-3(2H)-チアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 6.92 mg (9.2 %) 得た。

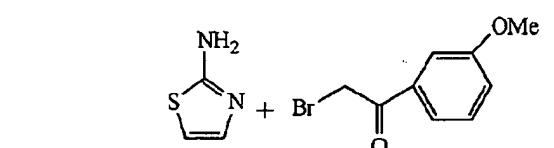
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 5.80 (2H, s), 7.06 (1H,



1-(2-メトキシフェニル)-2-(2-イミノ-3(2H)-チアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 5.83 mg (8.9 %) 得た。

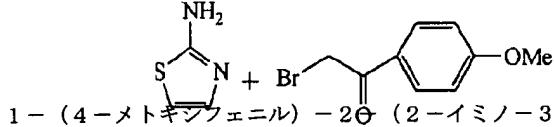
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 4.02 (3H, s), 5.56 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.4



1-(3-メトキシフェニル)-2-(2-イミノ-3(2H)-チアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 5.71 mg (8.7 %) 得た。

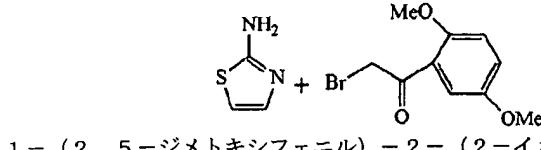
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 3.86 (3H, s), 5.81 (2H,



1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-イミノ-3(2H)-チアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 6.26 mg (8.3 %) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 3.89 (3H, s), 5.76 (2H,

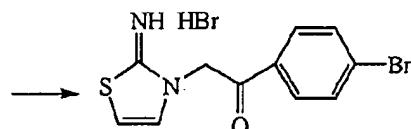


1-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-(2-イミ

H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.52 (2H, brs)

【0061】実施例 6

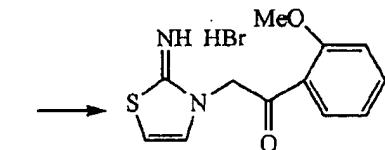
【化26】



d, J = 4.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.51 (2H, brs)

【0062】実施例 7

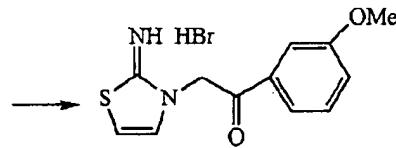
【化27】



Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 4.4 Hz), 7.71 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 1.8 Hz), 9.44 (2H, brs)

【0063】実施例 8

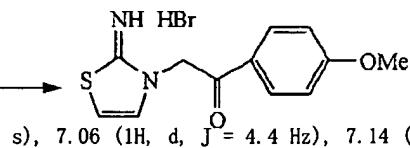
【化28】



s), 7.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.30 - 7.35 (2H, m), 7.50 - 7.64 (3H, m), 9.51 (2H, brs)

【0064】実施例 9

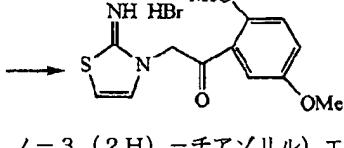
【化29】



s), 7.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.50 (2H, brs)

【0065】実施例 10

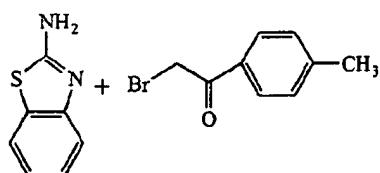
【化30】



ノ-3 (2H)-チアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 4.55 mg (6.3%) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 3.77 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.55 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.24 –



1-(4-メチルフェニル)-2-(2-イミノ-3(2H)-ベンゾチアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

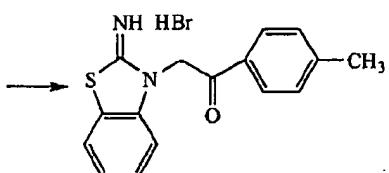
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 3.48 mg (4.8%) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 2.46 (3H, s), 6.06 (2H,

7.39 (4H, m), 9.45 (2H, brs)

【0066】実施例 1 1

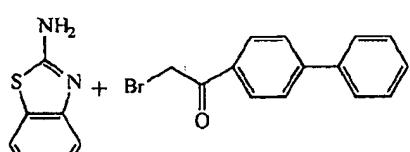
【化31】



s), 7.40 – 7.54 (4H, m), 7.67 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.02 (3H, m), 10.22 (2H, br)

【0067】実施例 1 2

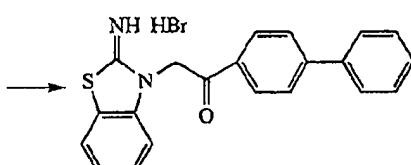
【化32】



1-(4-フェニルフェニル)-2-(2-イミノ-3(2H)-ベンゾチアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 3.77 mg (4.4%) 得た。

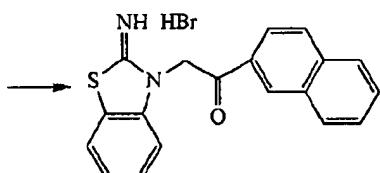
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 6.15 (2H, s), 7.41 – 7.57 (5H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.80 (2H, d,



J = 8.4 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.7 Hz, 1.0 Hz), 8.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.29 (2H, br)

【0068】実施例 1 3

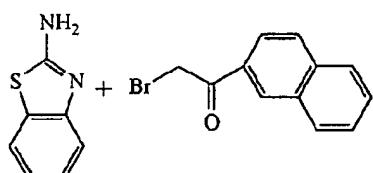
【化33】



4 (2H, m), 7.67 – 7.78 (3H, m), 8.03 – 8.22 (5H, m), 8.88 (1H, s), 10.28 (2H, br)

【0069】実施例 1 4

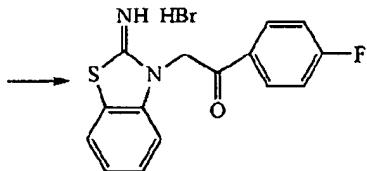
【化34】



1-(2-ナフチル)-2-(2-イミノ-3(2H)-ベンゾチアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 6.06 mg (7.6%) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 6.24 (2H, s), 7.41 – 7.5



3 (4H, m), 7.71 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 1.1 Hz), 8.19 (2H, m), 10.22 (2H, br)

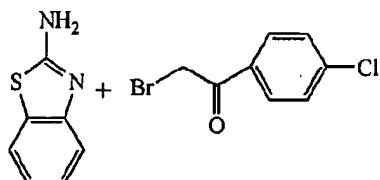
【0070】実施例 1 5

【化35】

1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-イミノ-3(2H)-ベンゾチアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

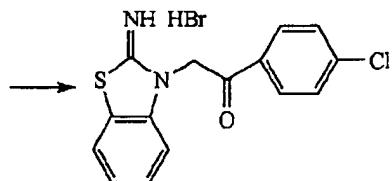
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 4.51 mg (6.1%) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 6.09 (2H, s), 7.40 – 7.5



1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - イミノ - 3 (2H) - ベンゾチアゾリル) エタノン 臭化水素酸塩
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 458 mg (6 0%) 得た。

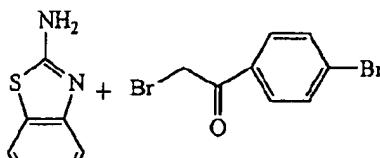
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 6.07 (2H, s), 7.40 - 7.5



3 (2H, m), 7.73 (3H, m), 8.03 (1H, d, J = 7.9 Hz),
8.11 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.21 (2H, br)

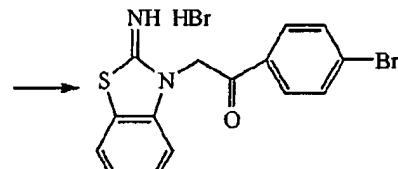
【0071】実施例 16

【化36】



1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (2 - イミノ - 3 (2H) - ベンゾチアゾリル) エタノン 臭化水素酸塩
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 548 mg (6 4%) 得た。

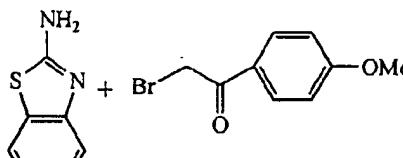
¹H NMR (TMS / CDCl₃) δ 6.07 (2H, s), 7.40 - 7.54



(2H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (3H, m), 10.21 (2H, br)

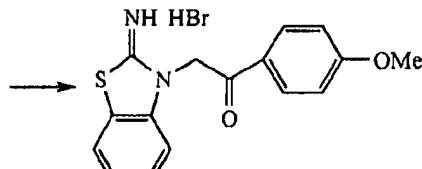
【0072】実施例 17

【化37】



1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - イミノ - 3 (2H) - ベンゾチアゾリル) エタノン 臭化水素酸塩
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 525 mg (6 9%) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 3.91 (3H, s), 6.07 (2H,

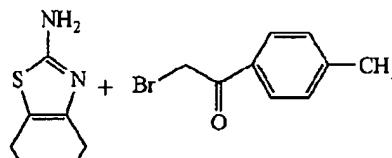


s), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 - 7.53 (2H, m),
7.66 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.99 - 8.11 (3H, m), 10.

26 (2H, br)

【0073】実施例 18

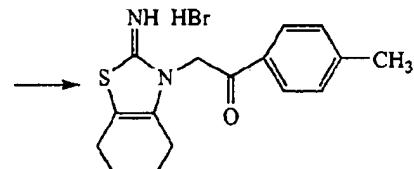
【化38】



1 - (4 - メチルフェニル) - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 - イミノ - 3 (2H) - ベンゾチアゾリル) エタノン 臭化水素酸塩

実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 183 mg (2 5%) 得た。

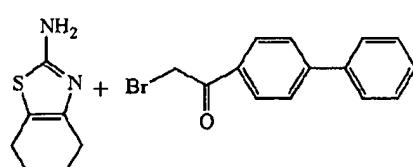
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 1.76 (4H, brs), 2.34 (2



H, brs), 2.44 (3H, s), 2.56 (2H, brs), 5.71 (2H,
s), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.0
Hz), 9.51 (2H, brs)

【0074】実施例 19

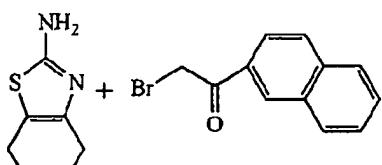
【化39】



1-(4-フェニルフェニル)-2-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-イミノ-3(2H)-ベンゾチアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例1の方法に従い、標題の化合物を499mg(5.8%)得た。

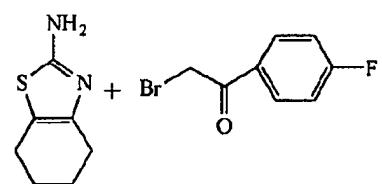
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 1.78 (4H, brs), 2.37 (2



1-(2-ナフチル)-2-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-イミノ-3(2H)-ベンゾチアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

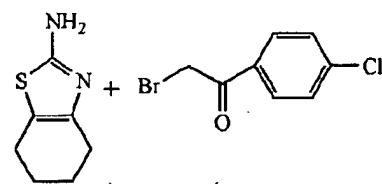
実施例1の方法に従い、標題の化合物を514mg(6.4%)得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 1.76 (4H, brs), 2.38 (2



1-(4-フルオロフェニル)-2-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-イミノ-3(2H)-ベンゾチアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

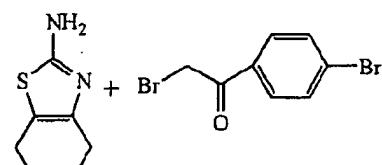
実施例1の方法に従い、標題の化合物を284mg(3.8%)得た。



1-(4-クロロフェニル)-2-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-イミノ-3(2H)-ベンゾチアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例1の方法に従い、標題の化合物を341mg(4.4%)得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 1.76 (4H, brs), 2.34 (2

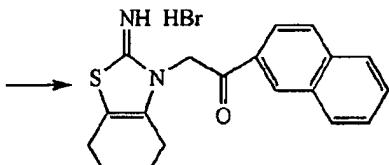


1-(4-ブロモフェニル)-2-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2-イミノ-3(2H)-ベンゾチアゾ

リル)エタノン 臭化水素酸塩

【0075】実施例20

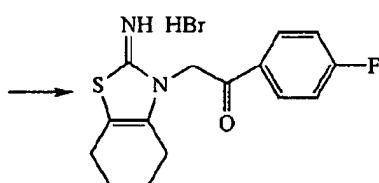
【化40】



H, brs), 2.58 (2H, brs), 5.78 (2H, s), 7.43 - 7.56 (3H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.52 (2H, brs)

【0076】実施例21

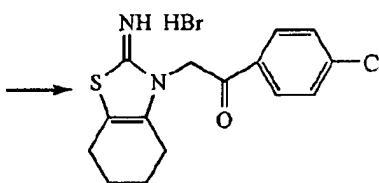
【化41】



¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 1.75 (4H, brs), 2.34 (2H, brs), 2.56 (2H, brs), 5.72 (2H, s), 7.47 (2H, t, J = 8.8 Hz), 8.11 - 8.17 (2H, m), 9.48 (2H, brs)

【0077】実施例22

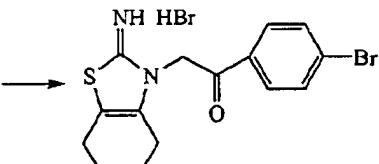
【化42】



H, brs), 2.56 (2H, brs), 5.72 (2H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.49 (2H, brs)

【0078】実施例23

【化43】

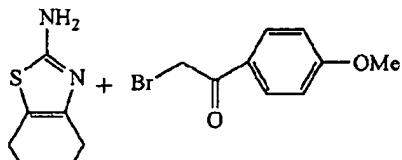


リル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例1の方法に従い、標題の化合物を294mg(3

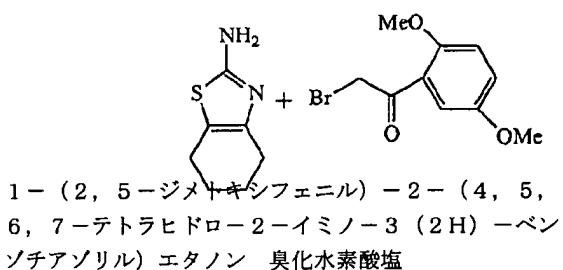
4 %) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 1.76 (4H, brs), 2.34 (2H, brs), 2.56 (2H, brs), 5.70 (2H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.48 (2H,



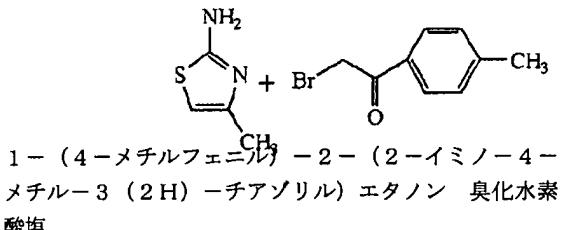
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 4.74 mg (6.2 %) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 1.75 (4H, brs), 2.32 (2



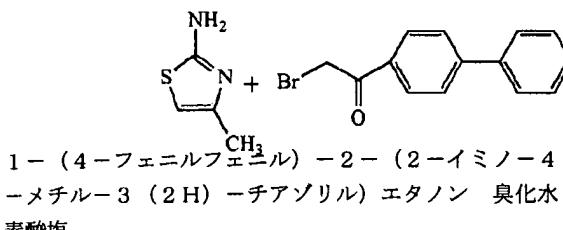
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 3.86 mg (4.7 %) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 1.76 (4H, brs), 2.32 (2



実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 3.68 mg (5.6 %) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 2.11 (3H, d, J = 1.1 Hz



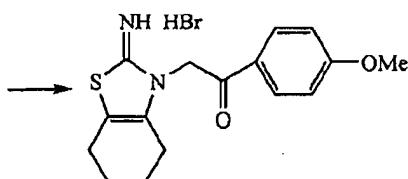
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 4.83 mg (6.2 %) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 2.15 (3H, d, J = 1.2 Hz

brs)

【0079】実施例 24

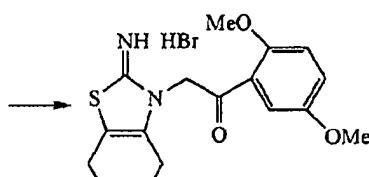
【化44】



H, brs), 2.56 (2H, brs), 3.89 (3H, s), 5.67 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.03 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.47 (2H, brs)

【0080】実施例 25

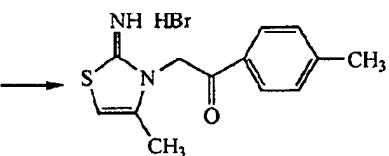
【化45】



H, brs), 2.56 (2H, brs), 3.77 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.23 - 7.35 (3H, m), 9.46 (2H, brs)

【0081】実施例 26

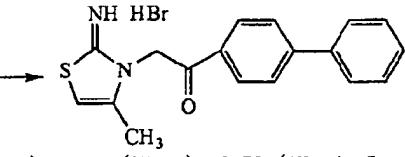
【化46】



z), 2.44 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9.50 (2H, brs)

【0082】実施例 27

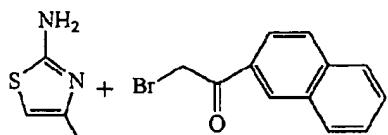
【化47】



z), 5.83 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.43 - 7.57 (3H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.53 (2H, brs)

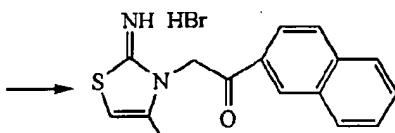
【0083】実施例 28

【化48】



1 - (2 - ナフチル) CH_2 - (2 - イミノ - 4 - メチル - 3 (2H) - チアゾリル) エタノン 臭化水素酸塩
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 4.77 mg (6.6%) 得た。

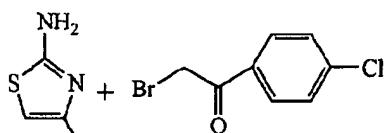
^1H NMR (TMS / DMSO- d_6) δ 2.17 (3H, s), 5.94 (2H,



s), 6.80 (1H, s), 7.66 - 7.76 (2H, m), 8.02 - 8.18 (4H, m), 8.82 (1H, s), 9.55 (2H, brs)

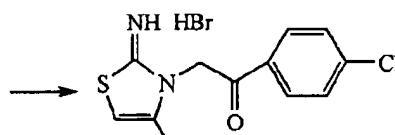
【0084】実施例 29

【化49】



1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - イミノ - 4 - メチル - 3 (2H) - チアゾリル) エタノン 臭化水素酸塩
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 5.29 mg (7.6%) 得た。

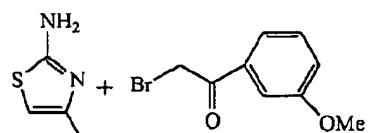
^1H NMR (TMS / DMSO- d_6) δ 2.13 (3H, d, J = 1.2 H



z), 5.77 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.52 (2H, brs)

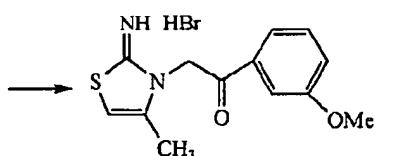
【0085】実施例 30

【化50】



1 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - イミノ - 4 - メチル - 3 (2H) - チアゾリル) エタノン 臭化水素酸塩
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 3.77 mg (5.5%) 得た。

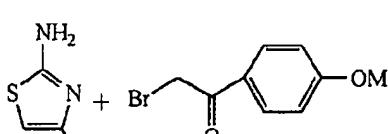
^1H NMR (TMS / DMSO- d_6) δ 2.13 (3H, d, J = 1.2 H



z), 3.87 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.32 - 7.36 (1H, m), 7.53 - 7.56 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.52 (2H, brs)

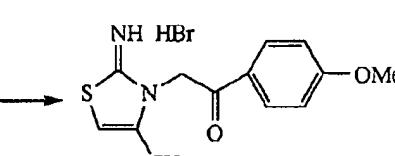
【0086】実施例 31

【化51】



1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - イミノ - 4 - メチル - 3 (2H) - チアゾリル) エタノン 臭化水素酸塩
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 5.85 mg (8.5%) 得た。

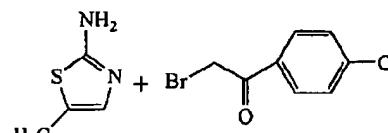
^1H NMR (TMS / DMSO- d_6) δ 2.11 (3H, d, J = 1.0 H



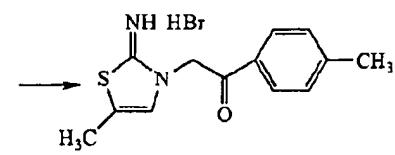
z), 3.89 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.49 (2H, brs)

【0087】実施例 32

【化52】



1 - (4 - メチルフェニル) - 2 - (2 - イミノ - 5 - メチル - 3 (2H) - チアゾリル) エタノン 臭化水素



酸塩
実施例 1 の方法に従い、標題の化合物を 6.05 mg (9

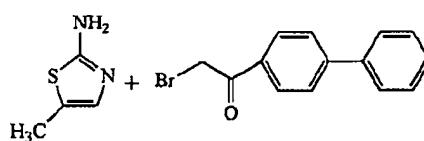
2%) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 2.27 (3H, d, J = 1.1 Hz), 2.51 (3H, s), 5.73 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (2H, d, J =

8.0 Hz), 9.45 (2H, brs)

【0088】実施例33

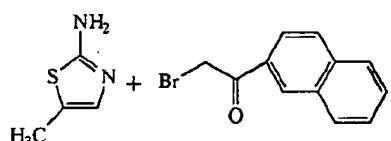
【化53】



1-(4-フェニルフェニル)-2-(2-イミノ-5-メチル-3(2H)-チアゾリル)エタノン 噴化水素酸塩

実施例1の方法に従い、標題の化合物を 7.27 mg (9.3%) 得た。

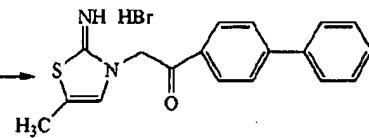
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 2.29 (3H, d, J = 1.4 Hz)



1-(2-ナフチル)-2-(2-イミノ-5-メチル-3(2H)-チアゾリル)エタノン 噴化水素酸塩

実施例1の方法に従い、標題の化合物を 6.62 mg (9.1%) 得た。

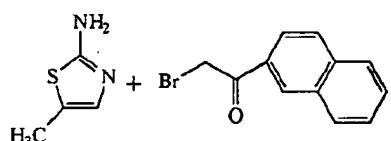
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 2.30 (3H, d, J = 1.3 Hz),



z), 5.79 (2H, s), 7.10 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.43 - 7.57 (3H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.46 (2H, brs)

【0089】実施例34

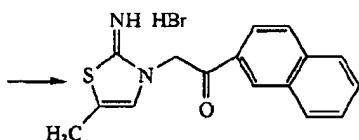
【化54】



1-(3-メトキシフェニル)-2-(2-イミノ-5-メチル-3(2H)-チアゾリル)エタノン 噴化水素酸塩

実施例1の方法に従い、標題の化合物を 6.16 mg (8.9%) 得た。

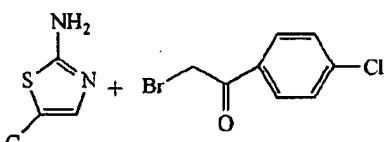
¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 2.27 (3H, d, J = 1.5 Hz),



5.90 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.65 - 7.76 (2H, m), 7.99 - 8.20 (4H, m), 8.75 (1H, s), 9.49 (2H, brs)

【0090】実施例35

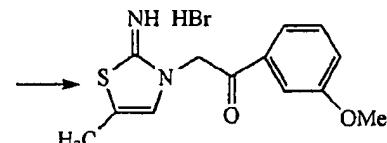
【化55】



5.76 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.49 (2H, brs)

【0091】実施例36

【化56】



3.86 (3H, s), 5.77 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.30 - 7.34 (1H, m), 7.50 - 7.63 (3H, m), 9.49 (2H, brs)

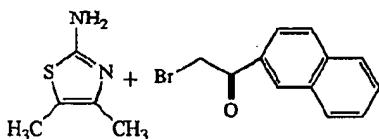
【0092】実施例37

【化57】

1-(3-メトキシフェニル)-2-(2-イミノ-5-メチル-3(2H)-チアゾリル)エタノン 噴化水素酸塩

実施例1の方法に従い、標題の化合物を 5.78 mg (8.4%) 得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 2.27 (3H, d, J = 1.3 Hz),



1-(2-ナフチル)-2-(2-イミノ-4,5-ジメチル-3(2H)-チアゾリル)エタノン 臭化水素酸塩

実施例1の方法に従い、標題の化合物を568mg(7.5%)得た。

¹H NMR (TMS / DMSO-d₆) δ 2.09 (3H, s), 2.26 (3H, s), 5.91 (2H, s), 7.66-7.77 (2H, m), 8.01-8.19 (4H, m), 8.82 (1H, s), 9.49 (2H, brs)

【0093】実施例38 (statt 6活性化の阻害作用)

1) 細胞

マウス線維芽細胞 L929 は、大日本製薬(大阪)より入手したものを使用した。

2) 培地

RPMI 1640培地「ダイゴ」(日本製薬(東京) Code No. 394-00735)に56度、30分にて非働化した牛胎児血清 (Fetal Bovine Serum, Defined, Code No. A-1111-L, HyClone Lab., Logan, Utah) を10%、2-メルカプトエタノール (Sigma, St Louis, MO, Code No. M-6250) を50μMとなるように添加して使用した。

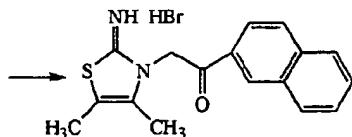
3) 薬剤

被検薬剤はジメチルスルホキシド(ナカライトスク(京都) Code No. 134-45)にて8mg/m1となるように溶解し、培地で希釈して最終濃度10μg/m1とした。

【0094】4) STAT6レポーター遺伝子の構築
マウス免疫グロブリンgermline ε 遺伝子プロモーター上のIL-4応答領域 (STAT6結合領域を含む) を3個つないだ配列番号1のオリゴヌクレオチドおよびその相補鎖を日本バイオサービス(埼玉)より購入した。配列番号1のオリゴヌクレオチドおよびその相補鎖を混合し、熱変性、アニール後、5および3端を制限酵素Sac I (宝酒造(大津) Code No. 1078A) およびBglII(宝酒造(大津) Code No. 1021A) でそれぞれ切断し、pGL3 Promoter Vector (Promega Corporation, Madison, WI, Code No. E1761) のSac I / BglII部位にクローニングした。

5) 遺伝子導入および安定発現細胞株の作製

L929細胞 5×10⁵個をFalcon組織培養用6ウェルプレート (Becton Dickinson Labware, Bedford, MA, Code No. 3046) にまいて付着させた後、牛胎児血清を含まない培地で細胞を洗浄した。作製したSTAT6レポーター遺伝子4μg、薬剤耐性遺伝子pSV2neo (GIBCOBRL, Gaithersburg, MD) 0.5μgとリポフェクトア



ミン (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, Code No. 18324-012) 20μlを牛胎児血清を含まない培地0.4ml中で混合し、室温で30分静置した。その後、牛胎児血清を含まない培地1.6mlをさらに加えて、洗浄後の細胞に添加し、5時間培養した。牛胎児血清を含む培地2mlを添加して、さらに19時間培養した。培地交換して24時間さらに培養後、G418 (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, Code No. 10131-019) を0.2mg/m1となるように添加して培養を継続、薬剤耐性細胞を選択した。得られた薬剤耐性細胞をG418を含む培地に浮遊させ、0.2個/ウェルとなるようにFalconマイクロプレート (Becton Dickinson Labware, Bedford, MA, Code No. 3072) にまいてクローニングを行ない、IL-4に応答してルシフェラーゼを発現するクローンを取得した。

【0095】6) STAT6活性化阻害試験

遺伝子導入したL929細胞を1×10⁴個/0.1ml/ウェルとなるように、マイクロプレート (costar 3610, Corning Costar Corporation, Cambridge, MA) にまき、一晩培養した。翌日、被検薬剤およびIL-4 10U/ml (PharMingen, San Diego, CA, Code No. PM-19231V) を添加して0.2ml/ウェルとし、6時間培養した。培養後、上清を吸引除去し、付着細胞に可溶化剤0.025ml/ウェルを加えて溶解した。各ウェルにルシフェラーゼ基質溶液を0.1mlずつ添加し、ルシフェラーゼ活性をルミノメーター (MicroLumat LB96P, EG&G BERTHOLD, Bad Wildbad, Germany) で測定した。実験は、triplicateで行い、平均値を求めた。可溶化剤および基質溶液は市販のLuciferase Assay System (Promega Corporation, Madison, WI, Code No. E1500) を用いた。被検化合物のSTAT6活性化阻害作用は、IL-4刺激で誘導されるルシフェラーゼ活性に対する阻害率(%)で表示した。阻害率(%)は、下記の式により算出した。

$$\text{阻害率(%)} = 100 - (E - B) / (C - B) \times 100$$

Experimental Activity (E) : 被検化合物の存在下にIL-4刺激で誘導されるルシフェラーゼ活性

Control Activity (C) : 被検化合物の非存在下にIL-4刺激で誘導されるルシフェラーゼ活性

Background Activity (B) : 被検化合物の非存在下、無刺激時に誘導されるルシフェラーゼ活性

結果は表1に示す。

【表1】

表1

実施例番号	阻害率	実施例	阻害率
1	+++	2	-
3	++	4	-
5	+	6	+
7	-	8	-
9	-	10	+
11	++	12	++
13	++	14	++
15	++	16	+
17	+	18	+++
19	+++	20	+++
21	+++	22	++
23	++	24	++
25	+	26	+
27	++	28	++
29	+	30	-
31	+	32	++
33	++	34	+++
35	+	36	++
37	+++		

表中、+は10%以上50%未満の、++は50%以上90%未満の、+++は90%以上の阻害率を表す。

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

【配列表】

【0096】配列番号：1

トポロジー：直鎖

配列の種類：合成DNA

配列の長さ：97

配列

CGGAGCTCTG CCTTAGTCAA CTTCCCAAGA ACAGATGCCT TAGTCAACTT CCCAAGAACAA	60
GATGCCCTAG TCAACTTCCC AAGAACAGAA GATCTCG	97

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶
 A 6 1 K 31/425
 A E C
 A E D

// C 0 7 D 277/40

F I
 A 6 1 K 31/425
 A E C
 A E D

C 0 7 D 277/40

(72) 発明者 西中 重行
 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住
 友製薬株式会社内

(72) 発明者 青木 幹雄
 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住
 友製薬株式会社内
 (72) 発明者 川上 肇
 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住
 友製薬株式会社内